Ueber Helleborëin.

Ein Versuch zum Ersatze der Digitalis.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Julius Görtz

aus Mainz.

MAINZ.

Buchdruckerei von H. Prickarts.

1882.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552716_0014

Ueber Helleborëin.

Ein Versuch zum Ersatze der Digitalis.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medicinischen Facultät

der

KAISER WILHELMS-UNIVERSITÄT STRASSBURG

zur Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

Julius Görtz

aus Mainz.

MAINZ.

Buchdruckerei von H. Prickarts.

1882.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Kussmaul.**

Unter der reichen Fülle unseres Arzeneischatzes erkennen wir der Digitalis purpurea mit vollem Recht einen hervorragenden Rang und besondere Wichtigkeit zu. Im Gegensatze zu vielen, ja den meisten vegetabilischen Arzneistoffen früherer Zeiten hat sie ihre ehrwürdige Berühmtheit der genaueren modernen Forschung gegenüber nicht nur ungeschmälert behauptet, sondern die eingehenden, chemisch-pharmacologischen Untersuchungen ihrer wirksamen Bestandtheile haben in ihr einen Arzneikörper kennen gelehrt, welcher bei vielen Erkrankungen geradezu den Character eines Specificums beansprucht, und dessen Indicationen mit der grössten Schärfe festgestellt werden konnten; — Eigenschaften, welche leider nur der allergeringste Theil der uns heute zu Gebot stehenden Arzneimittel aufzuweisen vermag. Keineswegs sollte nun aber die Digitalis ihren glänzenden Ruf ganz ungetrübt bewahren. Denn neben ihren fast unschätzbar zu nennenden Eigenschaften offenbarten sich auch solche, welche geeignet waren, aus einem der nützlichsten Arzneikörper gleichzeitig einen der gefährlichsten zu machen, indem sich eine unerwünschte Art oder vielmehr Intensität der Wirkung selbst bei der grössten Vorsicht in der Anwendung nicht ganz zuverlässig ausschliessen liess.

Besonders sind es zwei beim Gebrauche der Digitalis sich geltend machende Missstände, deren Beseitigung vorzüglich erstrebenswerth erscheinen muss, nämlich: 1) die ausserordentlich wechselnde Zusammensetzung und der damit sehr schwankende Gehalt an wirksamer Substanz der verschiedenen Digitalispräparate, und 2) die allen gemeinsame cumulative Wirkung.

Dem ersteren Uebelstand suchte man lange aber vergebens durch die verschiedensten Formen der Dispensation und der officinellen Prä-

parate abzuhelfen, und durch die genauere Kenntniss der wirksamen Bestandtheile der Digitalis hat die Erfolglosigkeit dieser Versuche auch eine vollständige Erklärung gefunden. Es ergab sich nämlich ein sehr verschiedenes Löslichkeitsverhältniss der wirksamen Substanzen, welche mit Ausnahme eines einzigen, des schön crystallisirenden Digitoxins, Glykoside darstellen. Während Digitalëin sehr leicht, ist Digitalin sehr schwer und Digitoxin ganz unlöslich in Wasser und es mussten deshalb die verschiedenen Digitalispräparate je nach ihrer Darstellungsweise sehr verschiedene Mengen der einzelnen Bestandtheile enthalten.

Auch die Anwendung der gepulverten Drogue selbst brachte keine besondern Vortheile, indem nicht nur die Folia Digitalis je nach ihrer Herkunft sehr verschiedenen Gehalt besitzen, sondern auch, in den Magen gelangt, unter den sich dort darbietenden Löslichkeitsbedingungen sehr unsichere, unzuverlässige Verhältnisse in Bezug auf die Geschwindigkeit der Resorption und die Menge des Resorbirten der Beurtheilung ihrer quantitativen Wirkungsweise gewähren müssen.

Es lag deshalb nahe, die therapeutische Anwendung der wirksamen Bestandtheile selbst in Betracht zu ziehen. Doch auch dieser Versuch führte nicht zu dem gehofften Ergebniss eines constant und zuverlässig wirkenden Präparates; denn die Reindarstellung des Digitalin und Digitalëins erwies sich als eine ungemein schwierige, und das erhaltene Product bot mangels einer deutlichen Crystallisation keine genügende Gewähr für constante Zusammensetzung.*) In letzterer Beziehung schien sich das schön crystallisirende Digitoxin vortheilhaft zu empfehlen; doch ergaben sich die Resorptionsverhältnisse desselben vermöge seiner Unlöslichkeit in Wasser als so durchaus unsichere und deshalb das Präparat selbst als ein so gefährliches, dass man von seiner arzneilichen Anwendung ganz absehen musste.**)

*) Das „Digitalin" des Handels ist meist ein Gemenge verschiedener Substanzen und von wechselndem Gehalt und demnach schwankender Wirkung.

**) Einem der Untersucher kosteten die mit Digitoxin an sich selbst vorgenommenen Versuche beinahe das Leben. Er nahm zuerst 0,001 gr. und als noch am zweiten Tage keine Wirkung bemerkbar war 0,002 gr., welche eine solche Intoxication zur Folge hatten, dass man bereits an seinem Aufkommen zweifelte.

Unter diesen Verhältnissen, in Ermangelung eines Präparates von bestimmtem Gehalt, war dem zweiten Uebelstande im Gebrauch der Digitalispräparate, der cumulativen Wirkung, noch weniger abzuhelfen, indem je nach dem — unbekannten — Gehalte des angewandten Präparates an löslichen oder unlöslichen wirksamen Bestandtheilen die Wirkung nach kürzerer oder längerer Zeit, dann aber oft um so plötzlicher und mit gefährlicher Intensität eintrat. Ausserdem scheinen die einmal resorbirten Digitaliselemente nur langsam und schwierig wieder ausgeschieden zu werden, sich demnach leicht im Organismus anzuhäufen und so, selbst bei vorsichtiger Dosirung, eine cumulative Wirkung unerwartet und noch weniger erwünscht zu Stande zu bringen.

Hierzu kommt noch eine dritte, kaum minder beachtenswerthe und allen Digitalispräparaten gemeinsame Schattenseite, nämlich schon in geringen Mengen die Verdauung in sehr unliebsamer Weise zu stören, wodurch man häufig genöthigt ist, das kaum in Anwendung gezogene Mittel wieder auszusetzen.

In Anbetracht der genannten höchst unangenehmen Nebeneigenschaften der Digitalis muss es in hohem Grade wünschenswerth erscheinen, ein Mittel zu finden, welches nur die therapeutisch erwünschten Wirkungen der Digitalis, Vermehrung des Pulsvolums und Blutdrucks und Verminderung der Pulsfrequenz, entfaltet, ohne ihre Nachtheile im Gefolge zu haben, und es sind zu diesem Zwecke schon zahlreiche und mühevolle Untersuchungen unternommen worden, ohne dass bisher das erwünschte Ziel erreicht worden wäre. A priori schien die Aufgabe, ein den Anforderungen entsprechendes Ersatzmittel zu finden, nicht einmal allzu schwer zu sein, da der Fleiss der pharmacologischen Forscher nach und nach eine ganze Reihe von Substanzen entdeckt und dann mit oft monatelanger, schwieriger Arbeit rein darzustellen gesucht hatte, welchen zum Theil ganz dieselbe, zum Theil höchst ähnliche Wirkungen zukommen, wie der Digitalis selbst. Ich nenne hier nur beispielshalber Antiarin aus Antiaris toxicaria, Oleandrin aus dem gewöhnlichen Oleander, Convallamarin aus Convallaria majalis, Scilläin aus Scilla maritima, Adonidin aus Adonis vernalis, Thevetin, Strophantin und andere. Aber nur einzelne dieser Präparate sind bisher versuchsweise auch auf den Menschen angewandt worden, da dieselben im Handel gar nicht oder nicht rein vorkommen und

man deshalb in jedem einzelnen Falle die mühsame und langwierige Darstellung erst vornehmen musste, die genaue Feststellung ihrer therapeutischen Wirksamkeit aber keineswegs ganz einfach und leicht ist.

In Anbetracht der bisherigen nur vereinzelten therapeutischen Versuche mit den übrigen Körpern der Digitalingruppe bietet sich dem Untersuchenden ein grosses, fast noch ganz unerforschtes Gebiet dar, zu dessen näherer Kenntniss ich durch die vorliegende Arbeit — wenn auch noch so wenig — beizutragen gesucht habe.

Im Jahre 1866 erschien eine sehr schöne Arbeit über die wirksamen Bestandtheile des schon im Alterthume als Arzneimittel hochgepriesenen und in weitester Beziehung angewandten Helleborus,*) welche an der Hand einer eingehenden chemisch-analytischen Untersuchung den vielumstrittenen Werth und die Wirksamkeit der verschiedenen Helleborusarten festzustellen suchte.**) Ihrem Verfasser gebührt das unbestreitbare Verdienst zuerst die eigentlich wirksamen Bestandtheile dieses altberühmten Heilmittels rein dargestellt und ihre chemischen, besonders aber ihre pharmacologischen Eigenschaften durch eine überaus grosse Zahl von Versuchen, die an den Repräsentanten der verschiedenen Thierklassen in einer alle Applicationsformen geradezu erschöpfenden Weise vorgenommen wurden, kennen gelehrt zu haben. Und zwar stellte Marmé fest, dass im Helleborus, in grösster Menge im H. viridis, wesentlich zwei, aber von einander ganz verschiedene Körper als wirksame Bestandtheile vorhanden sind, welche sich nach der vorgenommenen genauen chemischen Untersuchung als Glycoside ergaben, organische Verbindungen, denen die meisten dem Digitalin verwandten Körper, die sogenannten Herzgifte, ebenfalls an-

*) Wie populär der Helleborus z. B. bei den Griechen gewesen ist, geht schon daraus hervor, dass Demosthenes in seiner Rede *Περὶ τοῦ στεφάνου* seinem Gegner Aeschines, allgemein verständlich, zurufen konnte: *ἐλλεβόριζε*. (Der H. erfreute sich besondern Rufes gegen Geisteskrankheiten.)

**) Marmé: Die wirksamen Bestandtheile des Helleborus niger, viridis und octidus L. in der Zeitschrift für rationelle Medicin, III. Reihe, 26. Band.

gehören, und welche dadurch ausgezeichnet sind, dass sie beim Kochen mit verdünnten Säuren oder Alkalien in Traubenzucker und andere Spaltungsproducte zerfallen.

Das eine der von Marmé aus dem Helleborus erhaltenen Glycoside war schon früher von Bastik dargestellt worden, welcher ihm den Namen Helleborin gab, welch n Namen Marmé auch beibehielt; zum Unterschiede davon nannte er das zweite, von allen früheren Untersuchern ganz übersehene und von ihm entdeckte Glycosid, welchem jedenfalls der Hauptantheil an der Helleboruswirkung zukommt, Helleborëin, und mit diesem letzteren werde ich mich vorzugsweise zu beschäftigen haben.

Das Helleborin nämlich erwies sich nach Marmé's zahlreichen Thierversuchen als ein Narcoticum, welches aber, da es örtlich stark reizend wirkt und im Magen sogar Blutextravasate hervorrufen kann, mit andern Narcoticis nicht entfernt zu concurriren vermag und von dessen therapeutischer Anwendung deshalb wohl ganz abzusehen ist.

Ganz anders verhält sich dagegen das Helleborëin, das nach dem Ergebniss einer langen mit dem grössten Fleisse durchgeführten Versuchsreihe von Marmé als ein Körper characterisirt werden konnte, der in pharmacologischer und toxicologischer Beziehung die grösste Aehnlichkeit mit dem Digitalin aufweist, ja dessen Wirkungen auf das Herz in noch stärkerem Maasse entfaltet. Aus letzterem Grunde dachte auch Marmé daran, das Helleborëin dem Digitalin zu substituiren, was wegen der obengenannten, den Digitalispräparaten anhaftenden Uebelstände noch mehr gerechtfertigt und des Versuches werth erscheinen wird. In der Hoffnung also, einen dem entsprechenden Körper in dem Helleborëin für die Therapie gewinnen zu können, wurde die vorliegende Arbeit unternommen.

Zunächst sei es mir gestattet, einen kurzen Abriss der Darstellungsweise und Eigenschaften des Helleborëins gemäss der Schilderung seines Entdeckers zu geben. Am besten gewinnt man das Helleborëin aus dem Helleborus viridis, welcher es in weit grösserer Menge als die übrigen Helleborusarten enthält; und zwar liefern ältere, kräftige Exemplare eine auch relativ grössere Ausbeute als jüngere.

Man digerirt und kocht die fein zerschnittenen Wurzeln mit Wasser aus, fällt die Auszüge mit basisch essigsaurem Bleioxyd, befreit die fast entfärbte Flüssigkeit von dem überschüssigen Blei mittelst Schwefelsäure resp. phosphorsaurem Natron und fällt das neutralisirte Filtrat mit Phosphormolybdänsäure oder metawolframsaurem Natron so lange ein Niederschlag entsteht. Letzterer wird nach dem Auswaschen noch feucht mit kohlensaurem Baryt oder Kreide auf dem Wasserbade vorsichtig zersetzt und endlich mit siedendem Alkohol von 85 % erschöpft.

Oder man fällt statt mit Phosphormolybdänsäure mit Tannin, wodurch das Helleborëin in weissen Flocken niedergeschlagen wird, die sich aber sogleich harzig zusammenballen. Man löst daher den Niederschlag wieder in wenig warmem Alkohol und reibt ihn mit überschüssigem, frisch geschlämmtem Bleioxyd zu einem Brei zusammen, den man nach Zusatz von etwas Wasser unter beständigem Umrühren bei gelinder Wärme zur Trockne bringt und dann wie die andern zersetzten Niederschläge mit Alkohol auszieht. Vorher muss man sich aber von der vollständigen Zersetzung durch Ausziehen einer Probe mit kochendem Alkohol und Versetzen des Filtrates mit Eisenchloridlösung überzeugen. Entsteht noch ein blauschwarzer Niederschlag, so muss von Neuem mit Bleioxyd angerührt und nochmals getrocknet werden, bis alle Gerbsäure an Blei gebunden ist. Die alkoholischen Auszüge ergeben beim Abdampfen, zuletzt über Schwefelsäure, das Helleborëin als einen weisslichen, harzig, spröden Körper, der an der Luft Wasser anzieht, sich leicht in Wasser (wobei er sich dunkler färbt) und Weingeist, schwer in Alcohol absolutus, fast nicht in Aether löst. Aus der Lösung in Alcohol absolutus lässt er sich deutlich crystallinisch erhalten. Auf dem Platinblech erhitzt verbrennt er ohne Rückstand, mit verdünnten Säuren gekocht liefert er Traubenzucker und einen anderen feucht schön blauen Körper als Spaltungsproducte. Die Elementaranalyse ergab für ihn die Formel

$$C_{52}\ H_{44}\ O_{30}.$$

Von Marmé's zahlreichen Experimenten gestatte ich mir hier nur eines anzuführen, welches aber die Helleborëinwirkung völlig kennzeichnet und sie der Digitalinwirkung als ganz analoge an die Seite stellt.

Ein in der Rückenlage befestigter Frosch, der 68 Contractionen des blosgelegten Herzens in der Minute hatte, erhält von einer Helleboreïnlösung, welche in einem Cbcm. 0,060 gr. Helleboreïn enthielt, 1 Tropfen unter die Haut des linken Hinterbeines

Nachmittags 4 Uhr 50 Minuten
51 „ 64 Contractionen,
53 „ 60 „
54 „ 60 „
55 „ 60 „
56 „ erhält das Thier noch 1 Tropfen; im selben Moment macht der Ventrikel einige unregelmässige Contractionen und steht blass und leer still. 4^{57} der rechte Vorhof steht still, der linke setzt seine Contractionen noch einige Minuten, langsamer werdend, fort und steht 5^{4} ebenfalls aber prall gefüllt still, während das übrige Herz leer ist. Die Versuche an Säugethieren und Vögeln lieferten ganz analoge Resultate und als Endergebniss konnte Marmé die Wirkung des Helleboreïns auf das Herz folgendermassen präcisiren: Es wirkt auf dasselbe in ganz geringen Dosen aber in ganz ähnlicher Weise wie das Digitalin ein Verlangsamend in kleinen und wiederholten Dosen, beschleunigend in grösseren und plötzlich tödlich und hat sowohl während der Verlangsamung als während der Beschleunigung der Herzaktion eine Steigerung des mittleren Blutdruckes zu Folge, genau wie das Digitalin. Letzterem gegenüber nun würde es, die analoge therapeutische Wirkung vorausgesetzt, folgende zum Theil bedeutende Vorzüge besitzen: Eine, namentlich bei fabrikmässigem Betrieb verhältnissmässig einfachere Darstellung und bedeutend niedrigerer Preis, die energische Wirkung sehr kleiner Gaben und vor allem die leichte Löslichkeit in Wasser. Vermöge der letztern wird die Resorption leicht und rasch von Statten gehen können und damit die Wirkung sich in kürzerer Zeit als bei der Digitalis entfalten können. Ebenso wird aber auch die Ausscheidung wohl eine raschere sein und sich so die den Digitalispräparaten eigenthümliche cumulative Wirkung mit grösster Wahrscheinlichkeit vermeiden lassen. Verdauungsstörungen werden bei der Möglichkeit der Anwendung ganz verdünnter wässriger Lösungen kaum zu befürchten sein. Sollten aber dennoch jemals solche auftreten, so

besitzt das Helleborëin gerade diejenigen Eigenschaften, die es zur subcutanen Applikationsform höchst geeignet erscheinen lassen. Es wirkt schon in sehr geringen Dosen, bedarf als Menstruum weder einer grossen noch einer reizend wirkenden Flüssigkeitsmenge, und wird um so rascher resorbirt, wirkt also um so weniger schädlich an der Applikationsstelle ein, je verdünnter die wässrige Lösung ist, so dass örtliche Entzündungen wohl ebensowenig, als sie bei den Versuchsthieren zur Beobachtung gelangten, beim Menschen zu besorgen sein werden. Dies waren also die Gesichtspunkte, aus denen sich das Helleborëin als besonders substitutionsfähig für die Digitalispräparate empfahl, vorausgesetzt, dass es wie pharmacologisch und toxicologisch auch therapeutisch das Digitalin zu vertreten im Stande sein würde. Es blieb also die Aufgabe, diese bisher unentschiedene Frage auf dem Wege des klinischen Versuches zu lösen und definitiv über die therapeutische Anwendbarbeit oder Nichtanwendbarkeit des Helleborëin zu entscheiden.*)

Zu diesem Zwecke handelte es sich vor Allem darum, ein reines Präparat sich zu verschaffen oder vielmehr dasselbe selbst herzustellen. Die Firma Merk in Darmstadt hatte zwar speciell auf Veranlassung von Herrn Professor Schmiedeberg kurz vorher mit der Darstellung des Helleborëin den Anfang gemacht und dasselbe in die Reihe ihrer übrigen Fabrikate aufgenommen. Das Merk'sche Präparat kann und soll aber keineswegs auf Reinheit Anspruch machen, in Ermangelung welcher Eigenschaften es, wenn die Versuche wissenschaftlichen Werth haben und wirklich entscheidend sein sollten, zur directen arzneilichen Anwendung unbrauchbar erscheinen musste. Dagegen konnte es als ein ganz vorzügliches Rohmaterial zur Gewinnung des reinen Helleborëin Verwendung finden und so als einen nicht zu unterschätzenden Vortheil den ersten Theil des Darstellungsverfahrens, nämlich die äusserst zeitraubenden Operationen des Extrahirens der Drogue

*) Noch im Verlaufe dieser Arbeit veröffentlichte Herr Prof. Leyden (Deutsche med. Wochsch. 1881) eine gelegentliche, versuchsweise Anwendung des Helleborëins. Es wurde aber nur das unreine Merk'sche Helleborëin benutzt und die grösste angewandte tägliche Dosis betrug nur 12 Milligramm. Es konnte deshalb dem negativen Ergebniss jenes Versuches keine entscheidende Bedeutung beigemessen werden.

und der weiteren Behandlung der erhaltenen umfänglichen Auszugflüssigkeiten bis zur Gewinnung des rohen Helleborëins in Wegfall kommen lassen.

Da man nun a priori über den Grad der Reinheit und die Art der Verunreinigungen des Merk'schen Helleborëins nicht einmal ein muthmassliches Urtheil besass, so musste auf verschiedenem Wege die Reinigung dieses Rohproductes versucht werden, bis man von den einfacheren Methoden zu den complizirteren übergehend ein Präparat erhielt, das schon in seinem Aeussern die Bürgschaft seiner Reinheit in sich trug.

Das Merk'sche Helleborëin ist ein gelblich-weisses Pulver, von ganz amorphem Aussehen. Zunächst versuchte man aus demselben durch einfaches Umcrystallisiren — wenn man diesen Ausdruck bei einem pulverigen Körper anwenden darf — ein reines Präparat zu erhalten. Es wurden demnach 3 gr. in einem Kölbchen mit kaltem absoluten Alkohol übergossen, umgeschüttelt und abfiltrirt; die Lösung erfolgte nur sehr langsam und unvollständig. Um nun die sehr verdünnten aber farblosen Lösungen zu concentriren, wurden dieselben vorsichtig auf dem Wasserbade eingedampft, wobei sie sich aber mit steigender Concentration immer bräunlicher färbten und zuletzt nur eine braune syrupöse Masse hinterliessen. Da die Braunfärbung vielleicht durch die bei den so verdünnten Lösungen nothwendig verlängerte Zeit des Abdampfens bedingt sein konnte, wurden wieder 3 gr. des Merk'schen Helleborëins direct mit heissem absoluten Alkohol übergossen, ganz kurze Zeit unter beständigem Umschütteln gekocht (wobei das Helleborëin sich in sehr unangenehmer Weise zusammenballte) und heiss filtrirt. Da die vereinigten Filtrate zwar klar aber leicht bräunlich gefärbt erschienen, so wurden dieselben noch heiss mit frisch präparirter*) Thierkohle versetzt, kurze Zeit damit geschüttelt und dann ganz heiss, bei erhitztem Trichter, filtrirt. Es ist nämlich nöthig jede Abkühlung zu vermeiden, da das sich sofort sonst schon auf dem

*) Die Carbo animalis von Merk wurde mit verdünnter Salzsäure einige Zeit digerirt, dann auf ein Filter gegossen und so lange ausgewaschen, als Ag. NO_3 noch Cl. anzeigte. Hierauf wurde die Kohle unter beständigem Umrühren in einer grossen Porzellanschaale bei 120° rasch getrocknet und sofort hermetisch verschlossen aufbewahrt.

Trichter ausscheidende Helleborëin die Poren des Filters verstopft und grösstentheils in der Thierkohle zurückbleibt. Das nun fast farblose, ganz klare Filtrat trübte sich noch während der Filtration schon durch Abscheidung von Helleborëin. Sofort nach beendigter Filtration wurde das Filtrat unter eine Glasglocke zum vollständigen Erkalten hingestellt. Andern Tages zeigte sich der Boden des Crystallisationsgefässes mit einer farblosen, aber nur sehr dünnen Schicht von Helleborëin überzogen, das nach dem Abgiessen der darüberstehenden, ganz klaren Mutterlauge sich deutlich crystallinisch erwies. Die abgegossene Mutterlauge lieferte, rasch auf dem Wasserbade eingedampft, noch etwas, aber gefärbtes und kaum crystallinisches Helleborëin. Nur das zuerst erhaltene konnte demnach als rein betrachtet und zu Versuchen am Krankenbett verwendet werden. Leider betrug nur die ganze erhaltene Menge nicht mehr als 8 Centigramm! Dieselben lösten sich sehr leicht in Wasser, mit welcher Lösung dann die ersten Versuche an Kranken unternommen wurden.

Da die bisher angewandten Methoden der Reinigung nur ganz unzulängige Mengen des reinen Präparates zu liefern versprachen, so musste die Reindarstellung nun auf anderm Wege, mit Benutzung der gemachten Erfahrungen, versucht werden. Als besonders nachtheilig hatte sich das längere Erhitzen der alkoholischen Lösungen und das Stehen derselben an der Luft erwiesen, wobei Wasser angezogen wurde. Wirkten beide Momente, wie das bei den bisherigen Methoden unvermeidlich war, längere Zeit ein, so trat eine mehr oder weniger bedeutende Bräunung der Lösungen auf, welche dann kein reines Präparat mehr lieferten. Da ausserdem eine einmal eingetretene Braunfärbung sich in der alkoholischen Lösung durch Thierkohle nur unvollständig entfernen liess, so wurde nun von Anfang statt Alkohol destillirtes Wasser zur Lösung des Helleborëins verwandt. Es wurden 10 gr. Helleborëin mit kaltem Wasser übergossen, wobei sich das hellgelbe Pulver leicht und vollständig zu einer braunen Flüssigkeit löste. Die braune filtrirte Lösung wurde mit Thierkohle versetzt, geschüttelt und abfiltrirt und die Thierkohle mit wenig Wasser nachgewaschen. Die vereinigten klaren, nur ganz leicht gelblich gefärbten Filtrate wurden mit einer frischen concentrirten, mit Thierkohle behandelten und filtrirten Tanninlösung so lange versetzt,

als noch ein Niederschlag entstand. Der anfangs rein weisse, flockige Niederschlag ballte sich rasch harzig zusammen zu einer schellackähnlichen, hellgelben Masse. Um dieselbe auszuwaschen musste sie wiederholt mit Wasser übergossen und mit einem Glasstabe so lange durchgearbeitet werden, als das Waschwasser noch irgend gefärbt wurde, welche Operation immer ziemlich lange Zeit erforderte. Der nun beinahe weisse Tanninniederschlag wurde in kaltem absoluten Alkohol gelöst und eine fractionirte Füllung mit Aether vorgenommen, bis der anfangs bräunliche Aetherniederschlag eine rein weisse Farbe anzunehmen begann. Sodann wurde die alkoholisch-ätherische Lösung möglichst schnell filtrirt und das klare Filtrat sofort in einer geräumigen Porzellanschaale mit einem grossen Ueberschuss von ganz frisch geschlämmtem, chemisch reinem Bleioxyd versetzt und nach Zusatz von etwas Wasser bei ganz gelinder Wärme unter Umrühren möglichst schnell eingetrocknet. Nach Feststellung der vollkommenen Zersetzung mittelst Eisenchlorid in einer mit heissem Alkohol ausgezogenen Probe wurde die Masse wiederholt mit siedendem Alkohol extrahirt und sofort heiss filtrirt. Da das Helleborëin sich auch in heissem Alkohol nur langsam löst, so musste das Ausziehen mit Alkohol sehr oft, bis dreissigmal, wiederholt werden, weshalb man immer nur kleine Mengen aufgiessen darf, will man nicht das Volum des Filtrates in unnützer, sogar schädlicher Weise vermehren. Die vollkommen farblosen, klaren Filtrate wurden in flachen Glasschaalen aufgefangen und noch ganz heiss über Schwefelsäure unter den Recipienten der Luftpumpe gebracht und ausgepumpt. Schon beim Erkalten setzten sich kleine Mengen Helleborëin ab, welche aber mit dem schnellen Verdunsten des Alkohols rasch zunahmen, so dass man schliesslich von jeder Schaale à ca. 125 gr. Lösung durchnittlich 1 gr. Substanz erhielt. Nach dem völligen Verdunsten des Alkohols blieb das Helleborëin als eine farblose Masse von crystallinischer Beschaffenheit zurück, welche auch einzelne ausgebildete Crystalle enthielt. Bei einer der Darstellungen wurden aus 10 gr. des Merk'schen Helleborëins 4,957 gr. der reinen Substanz erhalten. Letztere wurde sofort aus dem Vacuum in zugeschmolzenen Glasröhren eingeschlossen, deren Inhalt, durch doppelte Wägung festgestellt, je nach Bedürfniss zur Herstellung der Lösungen von genau bekanntem Gehalt verwendet wurde. Als Lösungsmittel

diente immer Wasser, welchem zur Erhöhung der Haltbarkeit etwas Alkohol zugesetzt wurde, wonach sich die Lösung beliebig lang aufbewahren lässt.

Ehe man nun diese Lösungen am Krankenbette in Anwendung brachte, waren jedesmal mehrere Controlversuche an Fröschen vorher vorgenommen worden, deren Resultate mit den von Marmé erhaltenen durchaus übereinstimmten, so dass es in Anbetracht der so zahlreichen Thierexperimente Marmé's überflüssig erschien, eine unnütze Wiederholung derselben vorzunehmen.

Doch um nur einige Beispiele der eigenen Versuche anzuführen, so erhielt ein Frosch, der in der Rückenlage befestigt, 64 Pulsationen des blosgelegten Herzens zeigte, am 31. V. 1881 3 Uhr 48 Minuten 0,003 gr. Helleborëin in wässriger Lösung unter die Haut des Oberschenkels eingespritzt.

3 Uhr 51 Minuten 62 Pulsationen,
53 „ 48 „
54 „ 44 „
59 „ 42 „
60 „ steht der Ventricel in Systole ganz blutleer still, während die Vorhöfe noch kurze Zeit fortarbeiteten.

Ein andrer Frosch hatte am 20. VI. 1881 um

5 Uhr — Minuten 74 Contractionen des blosgelegten Herzens,
3 „ Injection von 0,002 Helleborëin,
7 „ 36 Contractionen, Peristaltic des Ventricels,
10 „ Stillstand des Ventricels, dann wieder einige Contractionen,
11½ „ definitiver Systolestillstand des Ventricels und rechten Vorhofs.

Am 18. VII. 1881 erhielt ein Frosch, der (bei sehr grosser Hitze) um

4 Uhr 29 Minuten 80 Contractionen des Herzens zeigte, nur 0,001 gr. Helleborëin injicirt,
30 „ 80 Contractionen,
31 „ 88 „

4 Uhr 33 Minuten 88 Contractionen,
35½ „ Systolestillstand.

Ein am 1. X. 1881 an einer Katze vorgenommener Versuch ergab:

10 Uhr 55 Minuten 18 Herzschläge in 5 Secunden,
11 „ 1 „ 20 „ „ 5 „
5 „ Injection von 0,01 Helleborëin,
14 „ 18 Herzschläge,
19 „ Injection von 0,01 Helleborëin,
21 „ 16 Herzschläge, Herztöne sehr verstärkt,
24 „ 17 „
29 „ Convulsionen,
30 „ 20 Herzschläge,
31 „ Convulsionen, Tod. Section sofort: Herz fest zusammengezogen: linker Ventricel enthält wenig arterielles Blut, rechter etwas venöses, Vorhöfe stark gefüllt. Starke Peristaltik am Darme.

Bei der aus den angeführten Versuchen hervorgehenden höchst energischen Wirkung des Helleborëins, musste bei Versuchen am Menschen die allergrösste Vorsicht geboten erscheinen. Um nun die Wirkung des dargereichten Medicaments genau controliren zu können, wurde jeder Kranke, ehe er Helleborëin erhielt, einige Tage hindurch genau beobachtet, namentlich die morgendliche und abendliche Pulsfrequenz und, da die Urinsekretion einen werthvollen Maassstab für das Verhalten des Blutdruckes abgeben konnte, wurde täglich die Urinmenge, das spezifische Gewicht und selbst die täglich ausgeschiedenen Mengen von Harnstoff und Chlornatrium im Harne maassanalytisch bestimmt. Endlich wurden vor und nach der Anwendung des Helleborëins bei jedem Kranken in kurzen Zwischenräumen Pulskurven mittelst des Marey'schen Sphygmographen aufgenommen. Das Nähere wird aus den Versuchen selbst deutlich werden.

I. Fall. Emil Sch., 14 Jahre, leidet an einem Vitium cordis mit starken Compensationsstörungen. Schwacher, unregelmässiger, frequenter Puls; allgemeines Anasarka; sehr geringe Urinsekretion.

Datum.	Puls		Stuhl.	Urin-	Spec.	Harnstoff		
1881.	Mgs.	Abds.		menge.	Gew.	Gehalt.	pro die.	
15. Juni	98	92	2	500	1,020	2,8 %	14,0 gr.	
16. „	92	90	1	470	1,019	2,9 „	13,6 „	
17. „	100	106	1	800	1,012	1,4 „	11,4 „	
18. „	98	104	1	580	1,010	1,27 „	7,4 „	
19. „	108	110	3	300	1,020	2,9 „	8,7 „	
20. „	116	124	2	380	1,019	3,4 „	13,7 „	0,79 % 3,02 gr. Chlornatrium.

Während dieser Tage hatte P. nur Pillen aus Extr. graminis erhalten; nun aber wurde mit Gaben von Helleborëin, das dreimal täglich gegeben wurde, begonnen, und bei Mangel einer bemerkbaren Wirkung die Dosis täglich gesteigert.

Datum	Puls		Stuhl.	Urin-	Spec.	Harnstoff		Chlornatrium		Helleb.
1881.	Mgs.	Abds.		menge.	Gew.	Gehalt.	pro die.	Gehalt.	pro die.	pro die.
21. Juni	116	118	1	400	1,025	3,43 %	13,7 gr.	0,84 %	3,3 gr.	0,002 gr.
22. „	124	126	1	220	1,028	4,25 „	9,4 „	0,84 „	1,8 „ (Spur.-Alb.)	0,004 „
23. „	114	122	2	300	1,031	— „	— „	wenig Albumin		0,006 „
24. „	112	116	1	350	1,028	— „	— „	mehr „		0,007 „
25. „	114	116	1	200	1,026	3,75 „	7,5 „	sehr wenig Albumin		0,009 „
26. „	116	118	1	100	1,025	— „	— „	wenig Albumin		0,012 „
27. „	116	120	1	350	1,028	— „	— „	mehr „		0,018 „
28. „	—	—	—	380	1,028	— „	— „			— „

† an allgemeinem Oedem und Herzschwäche, welche in den letzten Tagen stetig zugenommen hatte. Die Section ergab: Stenose und Insufficienz der Aorta, geringe Stenose der Mitralis, chronische Endocarditis, fettige Degeneration des Myocards.

II. Fall. Leonhard B., 48 Jahre, Maurer, leidet ebenfalls an den Folgen eines Vitium cordis, besonders sehr unregelmässigem Puls und starker Dyspnoe, gegen welche auch schon Digitalis ohne besondern Erfolg versucht worden war.

Datum	Puls		Stuhl.	Urin-	Spec.	Harnstoff		Chlornatrium		
1881.	Mgs.	Abds.		menge.	Gew.	Gehalt.	pro die.	Gehalt	pro die.	
15. Juni	62	76	1	600	1,021	2,85 %	17,1 gr.	1,05 %	6,3 gr.	
16. „	64	68	1	3350	1,013	0,98 „	32,8 „	— „	— „	
17. „	62	64	1	2150	1,015	1,07 „	23,0 „	— „	— „	
18. „	70	68	1	1000	1,019	1,24 „	12,4 „	0,96 „	9,6 „	
19. „	66	68	1	1460	1,017	1,17 „	17,1 „	0,84 „	12,3 „	
20. „	78	68	1	1540	1,013	0,97 „	14,9 „	0,79 „	12,2 „	wenig Alb.

Nun wurde ein Versuch mit Helleborëin gemacht, der allerdings bei der noch erst zu ermittelnden Grösse der wirksamen Dosis wenig Erfolg hoffen liess, zumal da die Digitalis selbst schon im Stiche gelassen hatte.

Datum 1881.	Puls Mgs.	Puls Abds.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff Gehalt	Harnstoff pro die.	Chlornatrium Gehalt.	Chlornatrium pro die.	Helleb. pro die.
21. Juni	72	80	1	800	1,019	2,18 %	14,9 gr.	0,63 %	5,4 gr.	viel Alb. 0,002 gr.
22. „	90	92	1	600	1,020	viel Albumin, weshalb auch die Titri-				0,004 „
23. „	84	84	1	300	1,026	rungen als zu zeitraubend aufgegeben				0,006 „
24. „	88	110	1	600	1,025	werden mussten.				0,007 „
25. „	88	92	1	500	1,025	sehr viel Albumin,				0,009 „
26. „	84	88	1	500	1,026	„ „ „				0,012 „
27. „	84	104	1	400	1,025	„ „ „				0,015 „
28. „	88	—	1	250	1,026	„ „ „				0,021 „

Beim Mangel jeder bemerkbaren Wirkung wurde nun das Mittel ausgesetzt. Etwas bessern Erfolg schien das Mittel in folgendem Fall zu haben.

III. Fall. Louis M., 17 Jahre, Holzhauer (Reconvalescent von Pleuritis).

Datum 1881.	Puls Mgs.	Puls Abds.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.		Helleb. pro die.
25. Juni	88	76	1	1480	1,016	sehr wenig Albumin,	0,009 gr.
26. „	82	86	2	1700	1,015	„ „	0,012 „
27. „	86	84	2	2080	1,016	Spuren- „	0,015 „
28. „	84	80	2	1590	1,018	kein Albumin mehr,	0,021 „
29. „	84	76	2	1780	1,015	„ „ „	0,027 „
30. „	78	88	1	2200	1,015	„ „ „	0,035 „
1. Juli	84	—	2	1900	—		— „

Helleborëin ausgesetzt, da P. in voller Genesung begriffen. Nach dem Gebrauch des H. war die Urinsekretion sofort gestiegen und die Albuminurie rasch geschwunden, während die sphygmographischen Curven keine Veränderung erfahren hatten, weshalb ihre Wiedergabe, wie auch in den vorhergehenden Fällen, überflüssig erschien. Doch konnte die rasche Besserung nicht mit Sicherheit dem Helleborëin allein zugeschrieben werden, da die bereits eingetretene Reconvalescenz vielleicht auch ohne Helleborëin dieselben Fortschritte gemacht hätte.

Noch bestechender, ja fast entscheidend, musste anfangs der folgende Fall erscheinen:

*

IV. Fall. Matthias St., 40 Jahre, Förster, leidet, ohne ein nachweisbares Vitium valvularum zu haben, schon längere Zeit an Herzklopfen und einem sehr unregelmässigen Pulse, welcher übrigens von normaler Frequenz ist. Urin wird nur in spärlicher Menge gelassen und schien der Fall für den Helleboreïnversuch sehr geeignet.

Datum 1881.	Puls Mgs.	Puls Abds.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff Gehalt.	Harnstoff pro die.	Chlornatrium Gehalt.	Chlornatrium pro die.	Bemerkungen.
22. Juni	84	88	—	—	1012	— %	— gr.	— %	— gr.	Kein Albumin; Phosphate.
23. „	88	92	1	900	1023	2,32 „	20,8 „	0,919 „	8,27 „	Hell. 0,004 gr. Puls sehr unreg. Kein Albumin.
24. „	98	92	1	1900	1019	1,77 „	33,6 „	0,75 „	16,25 „	Hell. 0,006 gr. Pls. weniger unregel.; Kein Alb.
25. „	84	80	1	1950	1021	2,36 „	46,0 „	0,919 „	17,9 „	Hell. 0,009 gr. Puls unreg. Kein Alb. Phosphate.
26. „	96	88	1	1620	1021	2,09 „	33,9 „	1,0 „	16,2 „	Hell. 0,012 gr. Puls unreg. Kein Alb. Phosphate.
27. „	84	82	1	1900	1018	2,02 „	38,4 „	0,878 „	16,7 „	Hell. 0,015 gr. Puls unregelm. Kein Albumin.
28. „	82	84	1	2150	1018	1,87 „	40,2 „	1,045 „	22,5 „	Hell. 0,021 gr. Puls unregelm. Kein Albumin.
29. „	88	94	1	2360	1019	1,86 „	43,5 „	0,836 „	19,6 „	Hell. 0,027 gr. Puls unregelm. Kein Albumin.
30. „	88	92	1	3200	1018	1,42 „	45,4 „	0,711 „	22,8 „	Hell. 0,035 gr. Puls unregelm. Kein Albumin.
1. Juli	92	96	2	1600	1022	2,23 „	35,7 „	0,92 „	14,72 „	Hell. 0,045 gr. Puls unregelm. Kein Albumin.

Sofort nach den ersten Gaben Helleboreïn stieg die Menge des täglich secernirten Urins von 900 auf 1900, um, mit einer einzigen Unterbrechung, fortwährend bis zur Höhe von 3200 Cbcm. zu steigen; ebenso stiegen die täglichen Mengen von Harnstoff und Chlornatrium sofort ebenfalls, um sich dann auf mittlerer Höhe zu erhalten. Die unverkennbare Förderung der Diurese schien unbestreitbar dem Helleboreïn zu gebühren, als der Kranke plötzlich angab, dass er, irrthümlicher Weise, gegen die Vorschrift, jeden Morgen Kaffee bekommen habe, worauf er, wie er angab, immer sehr viel uriniren müsse. Infolge dieser Angabe musste der ganze schöne Erfolg als dem Helleboreïn gebührend in Zweifel gezogen werden, zumal da eine Wirkung auf den Puls gänzlich vermisst wurde und die sphygmographischen Curven noch denselben unregelmässigen Character wie anfangs dar-

boten. Es wurde das Helleborëin daher ausgesetzt, umsomehr da das Herzklopfen vielleicht nur als nervöse Begleiterscheinung eines chronischen Magencatarrh's aufzufassen war.

Bei dem gänzlichen Mangel von eigentlich allein zum Versuch geeigneten Fällen, Herzfehlern mit Compensationsstörung, musste jeder nur entfernt sich eignende Fall benutzt werden, um zu versuchen, wenigstens die Dosis des Mittels festzustellen.

V. Fall. Eine Frau mit Cirrhosis hepatis, schon mehrfach punktirtem Ascites, geschwächter Herzkraft und sehr verminderter Diurese, erhielt deshalb versuchsweise Helleborëin, aber ohne jeden Erfolg, weshalb die Wiedergabe der ausführlichen Pulstabelle und der Curven als kein Interesse darbietend wohl unterbleiben durfte.

Ein besseres Resultat scheint der folgende Fall darzubieten.

VI. Fall. Jacob T., 45 Jahre, Taglöhner, leidet an sehr starker Dyspnoe und mangelhafter Diurese infolge einer nicht sicher zu diagnostizirenden Herzaffection, bei der die Zählung des Radialpulses eine bedeutende Differenz mit der durch Auskultation des Herzens ermittelten Pulsfrequenz ergab, welch letztere sich oft 30 bis 40 Schläge höher stellte. Der Puls selbst war klein und sehr unregelmässig.

Datum 1881.	Puls Mgs.	Puls Abds.	Stuhl.	Urinmenge.	Spec. Gew.	Harnstoff Gehalt.	Harnstoff pro die.	Chlornatrium Gehalt.	Chlornatrium pro die.	Helleb. pro die.
29. Juni 88	80		1	400	1,025	— %	— gr.	— %	— gr.	0,027 gr.
30. „ 86	82		1	2380	1,017	1,46 „	34,7 „	0,92 „	21,9 „	0,035 „
1. Juli 82	86		1	1200	1,021	2,25 „	24,7 „	1,13 „	12,4 „	0,045 „
2. „ 84	88		1	1400	1,022	2,07 „	38,1 „	0,92 „	12,9 „	0,060 „
3. „ 84	86		4	1400	1,023	2,06 „	36,5 „	0,96 „	13,4 „	0,075 „
4. „ 70	—		4	1200	1,025	— „	— „	— „	— „	— „

Wegen einer heftigen seit zwei Tagen eingetretenen Sommerdiarrhoe, bei welcher das Helleborëin von schädlichem Einfluss sein konnte, musste das Mittel ausgesetzt werden. Während seines Gebrauches hatte sich die Dyspnoe ganz entschieden vermindert und die Diurese vermehrt; auch der Puls war merklich voller geworden, während er von seiner Unregelmässigkeit Nichts verloren hatte.

VII. Fall. Antoinette D., 43 Jahre, an chronischem Morbus Brighti leidend, mit mässig starkem Oedem der Beine, bedeutender Dyspnoe und kleinem schwachen Pulse, dessen Frequenz zwischen Morgens und Abends starke Differenzen darbietet.

Es wurde gleich mit 3 Dosen von 0,015 gr. Helleborëin Morgens, Mittags und Abends begonnen,

Datum 1881.	Puls Mgs.	Puls Abds.	Stuhl.	Urin-menge.	Spec. Gew.	Harnstoff pro die.	Chlornatrium pro die.	Helleb. pro die.
1. Juli	76	100	1	2610	1,015	Albumin im Harn,	—	0,045 gr.
2. „	88	100	1	2500	1,015	„ „ „	—	0,060 „
3. „	86	102	1	1750	1,015	„ „ „	—	0,075 „
4. „	88	108	1	1500	1,017	„ „ „	—	0,100 „
5. „	86	104	1	1500	1,014	„ „ „	—	0,125 „
6. „	92	104	1	1400	1,013	„ „ „	—	0,150 „
7. „	92	—	1	1650	—	„ „ „	—	0,120 „

Gleich nach den ersten Gaben fühlte P. sich bedeutend besser, indem die Dyspnoe sofort abnahm, der Puls kräftiger wurde und das Oedem der Beine ganz verschwand, so dass P. nun den ganzen Tag umhergehen konnte. Ihre subjective Erleichterung war eine so wesentliche (und sie selbst schrieb diese auschliesslich der neuen Arznei zu) dass sie sehr unzufrieden war, als das leicht und angenehm zu nehmende Medicament einer, angeblich aus einem Diätfehler hervorgegangenen, leichten dyspeptischen Störung wegen ausgesetzt wurde.

Mit diesem Falle musste leider die Untersuchung in Ermangelung geeigneter Kranken im Juli vorigen Jahres vorläufig abgeschlossen werden. Doch verdanke ich der Güte des Herrn Geheimerath Professor Dr. Kussmaul die Krankengeschichte eines weiteren und sehr eklatanten Falles, der im Februar d. J. auf der medicinischen Klinik beobachtet wurde und nach einem anfänglichen scheinbaren Erfolge des Helleborëins schliesslich mit einem vollkommenen Misserfolg desselben endete, und wonach die therapeutische Anwendung dieses Mittels, wenigstens innerlich, ganz zu verwerfen wäre.

VIII. Fall. Ludwig R., 64 Jahre, Schreiner, ist ein schon lange in hiesiger Klinik beobachteter Patient, welcher ursprünglich an reinen Herzpalpitationen ohne Spur einer organischen Störung litt. Allmählich hat sich Arteriosklerose und eine Insufficientia valv. ost. aortae ausgebildet; doch haben die anfallsweise auftretenden mit sehr frequentem Pulse und beschleunigter Respiration bei grosser subjectiver Dyspnoe verbundenen Herzpalpitationen ihren nervösen Character bis heute beibehalten.

3. Februar. P. kommt mit einem Anfall in das Hospital, der bis 7 Uhr Abends anhielt. Dann folgte ein zweiter Anfall Nachts

1—5 Uhr. Heute Mittag ein halbstündlicher Anfall. Eis brachte ihm die Nacht wie heute Mittag eine grosse Erleichterung. Der Puls betrug 176, die Respiration 48; Temperatur normal. Nach dem Anfall nur 64 Pulse; etwas unregelmässig; Urin klar, eiweissfrei.

4. Februar. Seit gestern Mittag Ruhe. Jetzt seit $5^3/_4$ Uhr Abends wieder ein Anfall: Puls 212, Respiration 52.

Nach $^1/_4$stündlicher Dauer wurden 0,02 gr. Helleborëin innerlich gegeben. Nach $^1/_2$ Stunde wurde Abnahme des Pulses von 212 auf 152—144 constatirt, die Athmungsfrequenz sank auf 40. Der Anfall soll nicht so stark mehr bis Morgens 5 Uhr gedauert haben; er sei jedoch immer schwächer geworden, so dass P. selbst etwas schlafen konnte. P. verspürte auch etwas Erleichterung.

8. Februar. In der Nacht vom 6. auf 7. noch einen Anfall, von 11—6 Uhr Morgens. Helleborëin konnte nicht gereicht werden. P. verlangte sehr darnach.

10. Februar. Ein Anfall von 10 Minuten. P. nahm 0,02 gr. Helleborëin und verspürte Erleichterung.

11. Februar. Gestern Mittag 2 Uhr ein neuer Anfall. 6 Uhr Abends: Puls 196, Respiration 44. P. erhält 0,02 gr. Helleborëin.

$6^1/_4$ Uhr:	Puls 196—208	Resp. 44		
$6^1/_2$ „	„ 164	„ 40	0,01	Helleb.
7 „	„ 160	„ 32		
$7^1/_2$ „	„ 164	„ 32	0,01	Helleb.
8 „	„ 172	„ 32		

Puls etwas mehr gespannt; P. hat subjectiv etwas Erleichterung. Der Anfall dauerte fort bis Morgens 4 Uhr.

13. Februar. Nachmittags 2 Uhr bekam P. wieder einen Anfall und erhielt sogleich 0,04 gr. Helleborëin, worauf Erleichterung jedoch keine Beseitigung des Anfalls eintrat.

$4^1/_4$ Uhr: Puls 168, Resp. 36, Temp. 37,1.

Als der Anfall um 7 Uhr noch anhielt, bekam P. noch 0,02 gr. Helleborëin; bald darauf trat eine Besserung ein. Puls nur 96.

Die Besserung hielt aber etwa nur 10 Minuten an; um $7^1/_4$ Uhr hatte der Puls wieder eine Frequenz von 188, $7^3/_4$ Uhr 180 Schläge; um 9 Uhr Nachlass des Anfalls. Puls 96.

16. Februar. Neuer Anfall von 2—2¾ Uhr Nachts; P. erhielt sogleich 0,06 gr. Helleborëin und schreibt das rasche Schwinden seines Anfalls der stärkeren Dose Helleborëin zu.

17. Februar. Ein neuer Anfall seit 7¾ Uhr Morgens. Um 8½ Uhr 0,06 gr. Helleborëin. Der Puls fiel von 178 auf 168. Um 12 Uhr nochmals 0,03 gr. Helleborëin. P. spürte darnach Brechneigung und Kopfschmerz, so dass um 4 Uhr, wo Puls 160 war, nichts gereicht werden konnte.

Um 5 Uhr nochmals 0,03 gr. Helleborëin. Die Pulsfrequenz stieg auf 192 und der Anfall dauerte unbeirrt bis 10 Uhr. Auf die Urinsektion haben die 0,12 gr. Helleborëin gar keinen Einfluss gehabt und als einzige Wirkung ist Brechneigung und Kopfschmerz zu verzeichnen.

21. Februar. Ein Anfall von 4 Minuten Dauer, kein Helleborëin.

22. Februar. P. bekam gestern Abend 6 Uhr noch einen Anfall, der bis heute Morgen 4 Uhr dauerte. P. hat zuerst 0,01 gr., eine Stunde später noch 0,03 gr. Helleborëin genommen. Auf dem Puls war durchaus keine Wirkung von diesen drei Gaben zu erkennen. Urinmenge heute Morgen 1800 Cbcm. P. hat auf die Gabe hin Durchfall, Brechneigung und Kopfschmerz bekommen.

In den folgenden Tagen wiederholte Anfälle; Helleborëin dagegen wurde keines mehr gegeben, wegen seiner offenbar localschädlichen Wirkung auf Magen und Darmkanal, von wo aus es nur langsam resorbirt zu werden scheint.

Eine nicht bessere Beurtheilung der therapeutischen Anwendbarkeit des Helleborëins gewährte ein zweiter gleichzeitig beobachteter Fall.

IX. Fall. Friedrich W., 42 Jahre, Ackersmann, leidet an einer Insufficientia valv. aortae und Dilatatio aortae ascendentis mit unregelmässig periodisch auftretenden starken Herzpalpitationen von sehr verschiedener, ein viertelstündiger bis zweitägiger Dauer. Während der Dauer der Palpitationen ist die in den freien Zwischenzeiten normale Pulsfrequenz abnorm gesteigert, 150—180 und noch mehr Pulse in der Minute. Der Patient, der erst am 20. November 1881 entlassen worden war, fand am 13. Januar abermalige Aufnahme auf der medicinischen Klinik.

13. Januar. Die Pulsfrequenz ist eine äusserst hohe, bleibt fast den ganzen Tag über 180. Die Applikation eines Eisbeutels auf die Präcordialgegend gewährt dem P. nur eine Stunde Ruhe. Nachmittags liess das Herzklopfen nach.

14. Januar. Die Pulsfrequenz bleibt heute den ganzen Tag nahezu 200. Dabei hat aber P. keinerlei Angstgefühl. Respiration 24. Es besteht noch Schlaflosigkeit. Von 5 Uhr Abends ab bis zum 15. Morgens erhält P. 0,024 gr. Helleborëin ohne irgend eine Wirkung.

15. Januar. Im Laufe des Tages erhält er abermals dreimal 0,01 Helleborëin. Da Abends noch keinerlei Besserung eingetreten war, bekommt P. Inf. Digitalis 1 : 150.

16. Januar. Heute früh ist die Pulsfrequenz nur 84. Abends steigt sie wieder einmal, aber nur ganz vorübergehend, auf 160. P. nimmt ein zweites Inf. Digitalis 1 : 160.

17. Januar. Puls heute 70, regelmässig. P. hat nur etwa die Hälfte des zweiten Inf. Digitalis genommen. Heute Abend eine ganz kurze Steigerung der Pulsfrequenz.

20. Januar. Das Herzklopfen ist in den letzten drei Tagen nur in ganz kurzen Zeiträumen aufgetreten. Die Pulsfrequenz ist Abends eine normale.

Es ist dieser letzte Fall um so beweisender, als nach einem vollkommenen Misserfolg des Helleborëins die Digitalis von unzweideutiger Wirkung gewesen ist,

Um nun das Ergebniss aller Fälle zusammenzufassen, so haben die Fälle I bis VI ein rein negatives oder zweifelhaftes, der VII. Fall ein scheinbar günstiges, der VIII. und IX. entscheidende Fall aber ein durchaus ungünstiges Resultat der therapeutischen Anwendung des Helleborëins ergeben. Wenn auch (wenigstens nach dem anfänglichen Erfolge im VIII. Fall zu urtheilen) eine der Digitalis verwandte oder analoge Wirkung constatirt werden konnte, so stellten sich, bei der nothwendigen, relativen Grösse der wirksamen Dosis, die auch der Digitalis eigenen dyspeptischen Störungen, aber in so erhöhtem Grade ein, dass das Helleborëin, bei der innerlichen Darreichung wenigstens, vor der Digitalis zum mindesten keinen Vorzug beanspruchen kann. Es erübrigte nun höchstens noch, einen Versuch mit der subcutanen Applikation der wässrigen Lösung des leichtlöslichen Helleborëins zu

machen. Doch verspricht auch diese Form der Anwendung von vornherein keinen besondern Erfolg mehr, nachdem sich das Helleborëin als eine an der Applikationsstelle lokal reizendwirkende Substanz erwiesen hat.

So ist nun auch dieser Versuch, für die Digitalis einen bessern Vertreter zu finden, ergebnisslos verlaufen; nur die eine, auffallende Thatsache hat er zu Tage gefördert, dass das auf die Batrachier so energisch — energischer noch als Digitalin — wirkende Helleborëin vom Menschen in relativ zum Digitalin ganz kolossalen*) Gaben (bis 0,150 Milligr. pro die) ertragen wird, welche wahrscheinlich infolge mangelhafter Resorption nicht einmal eine Wirkung auf das Herz, sondern nur eine Reizung des Magendarmkanals zu entfalten im Stande waren.

*) Die Maximaldose des Digitalins beträgt nach der Pharmacop. Austr. und Gallic. 0,002 gr.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, dem aufrichtigen Gefühl der tiefsten Verpflichtung gegenüber meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geheimrath Professor Dr. Kussmaul und Herrn Professor Dr. Schmiedeberg, für die mir gewährte Anregung und die im Laufe einer längern Arbeit nie versagte, mannigfache Unterstützung, dankbaren Ausdruck zu verleihen.